

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-086535  
 (43)Date of publication of application : 28.03.2000

(51)Int.Cl. A61K 47/30  
 A61K 9/22  
 A61K 9/52

(21)Application number : 10-276401 (71)Applicant : EISAI CO LTD  
 (22)Date of filing : 14.09.1998 (72)Inventor : KUZUTANI MASAYUKI  
 KONDO SHINICHI

## (54) DELAYED-TYPE RAPIDLY RELEASING SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION AND ITS PRODUCTION

### (57)Abstract:

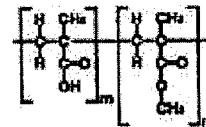
**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a pharmaceutical preparation having a drug-releasing system having a time-controlling function by using a copolymer consisting of a hydrophilic part and a hydrophobic part as an outer layer for a drug-containing solid pharmaceutical preparation, followed by irradiating plasma onto the outer layer.



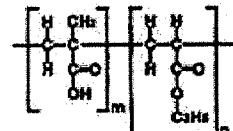
I



II



III



IV

**SOLUTION:** This pharmaceutical preparation is obtained by applying a copolymer consisting of a hydrophilic part and a hydrophobic part, for example, a compound shown by formula I (X is COOH, CONH<sub>2</sub>, OCOCH<sub>3</sub>, or a group shown by formula II; Y is H or CH<sub>3</sub>; X' is COOR or phenyl; Y' is H or CH<sub>3</sub>; R is CH<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) as an outer layer for a solid pharmaceutical preparation which contains a drug (e.g. theophylline and acetaminophen), followed by irradiating plasma (e.g. argon plasma and oxygen plasma) onto the outer layer. It is preferable to use, as the copolymer, Eudragit L-100 shown by formula III(i) (m:n=4:6), Eudragit S-100 shown by formula III(ii) (m:n=3:7), or Eudragit L100-55 shown by formula IV (m:n=4:6).

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-86535

(P2000-86535A)

(43)公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 47/30  
9/22  
9/52

識別記号

F I

テ-マコト(参考)

A 6 1 K 47/30  
9/22  
9/52

C 4 C 0 7 6  
C  
A

審査請求 未請求 請求項の数6 FD (全17頁)

(21)出願番号 特願平10-276401

(22)出願日 平成10年9月14日 (1998.9.14)

(71)出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72)発明者 葛谷 昌之

岐阜県羽島郡笠松町田代791-1

(72)発明者 近藤 伸一

愛知県一宮市今伊勢町馬寄字若宮33-1ヘルメス若宮108

(74)代理人 100062281

弁理士 高木 六郎 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 遅延型速放固体製剤及びその製法

(57)【要約】

【課題】 時間制御型機能を有する薬剤放出システムの遅延型速放固体製剤及びその製法を提供する。

【解決手段】 オイドラギットを、薬物含有製剤の外層に施し、プラズマ照射することより成る遅延型速放固体製剤の製法である。

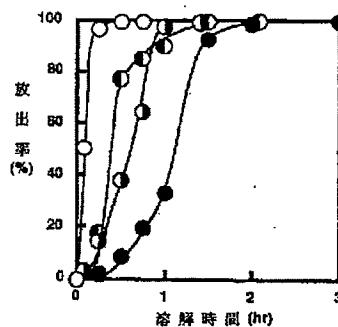


Fig.4 プラズマ条件: 50W, 0.5Torr, Ar-50ml/min.  
外層: オイドラギットL-100 (100mg)  
○, ブランク; ●, 3min; ●, 5min; ○, 10min.

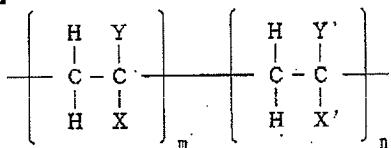
1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 水溶性部位と疏水性部位とから成る共重合高分子が、薬物含有固体製剤の外層として施され、プラズマ照射されていることを特徴とする遅延型速放二重固体製剤。

【請求項2】 水溶性部位と疏水性部位とから成る共重合高分子が、下記の構造式で表わされる化合物である請求項1記載の遅延型速放二重固体製剤。

## 【化1】



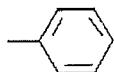
式中Xは $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-OCOCH_3$ 、又は

## 【化2】



を表わし、YはH又は $-CH_3$ を表し、X'は $-COOR$ 又は

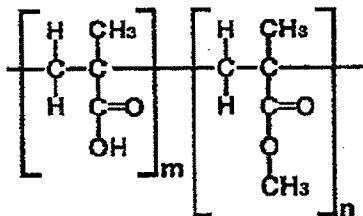
## 【化3】



を表し、Y'はH又は $-CH_3$ を表し、またRは $-CH_3$ 又は $-C_2H_5$ を表す。

【請求項3】 水溶性部位と疏水性部位とから成る共重合高分子が、下記の構造式で表わされる化合物A、化合物B又は化合物Cである請求項1記載の遅延型速放二重固体製剤。

## 【化4】

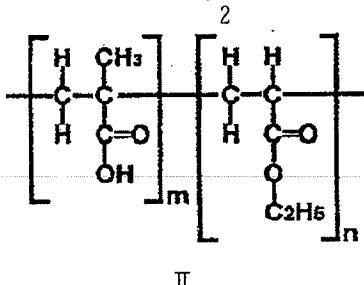


I

化合物A (m:n=4:6)

化合物B (m:n=3:7)

## 【化5】



II

## 化合物C (m:n=4:6)

【請求項5】 プラズマ照射がアルゴンプラズマ照射又は酸素プラズマ照射である請求項1記載の遅延型速放二重固体製剤。

【請求項6】 薬物がテオフィリン、アセトアミノフェン、フルオロウラシル、アムホテリンB、メチルドパ、ニコチン酸アミド又はセファレキシンである請求項1記載の遅延型速放二重固体製剤。

【請求項7】 水溶性部位と疏水性部位とから成る共重合高分子を、薬物含有固体製剤の外層として施し、これをプラズマ照射することより成る遅延型速放二重固体製剤の製法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、遅延型速放二重固体製剤及びその製法に関する。更に詳しくは、本発明は時間制御型機能を有する薬剤放出システムの遅延型速放固体製剤及びその製法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 近年、低圧基体の放電を利用する低温プラズマ技術は、各種の機能性新素材創製や固体表面加工(プラズマ表面処理)のための革新的方法として素材産業、加工産業、エレクトロニクス産業などの多くの分野で広く用いられるようになった。

【0003】 その中で、プラズマ重合、高分子の表面処理、アブレーション技術など、弱いプラズマを用いる、いわば化学よりのプラズマプロセッシングを利用した薬学分野への応用としては、医薬品添加物の加工、改質、新機能付与などを考慮した医薬品工学への応用が考えられる。事実、プラズマ重合膜のユニークな特性に着目し、プラズマ重合膜を薬物にコーティングする薬物溶出制御・徐放化への応用はプラズマ化学の研究初期から種々試みられており、有効な薬物放出制御は達成されている。しかしながら、そこでは薬物が直接照射プラズマに曝されることによる分解損傷の問題がある。したがって、より現実的な応用のためには、薬物に対する照射プラズマの直接被曝を回避して目的を達成する工夫が必要であり、それは同時に実用性を帯びた応用につながる。

【0004】 一方医薬品の薬物送達システム(Drug Delivery System: DDS)の基本設計の一つにモノリティック型(マトリックス)とリザー

バー型の0次放出速度を目的・機能とした薬物放出制御型固形製剤があるが、その放出速度定数は網目構造の大ささとその均一性によって定まるので、網目の目の形成方法としてどのような技術を選択し、工夫するかが問題となる。

**【0005】**本発明者等は、かねてより、プラズマ表面処理の分子機構の解明とともに、その薬学的応用を意図した研究を行ってきている。

**【0006】**

**【発明が解決しようとする課題】**本発明は、プラズマ照射が純粋に表面反応であるため医薬品添加物としての高分子バルク特性が保持される利点のみならず、薬物に対する照射プラズマの直接被爆を回避し、しかもプラズマ照射条件および二重固形製剤成形条件の選択による薬物放出速度の制御が可能であることから、極めて有用な乾式DDS構築法である。この場合、プラズマ照射される外層を多重層となして、多重層固形製剤とすることも出来る。

**【0007】**また、薬物療法の最適化を目指して、DDSの研究が多方面にわたり活発に展開されている。なかでも経口投与を対象にしたDDSは臨床への適用範囲が広いことから、特に注目される研究領域となっている。経口DDSの最も重要な機能は「放出制御」にある。従来、この分野では薬効持続化を目的とした放出速度の制御技術を中心に研究が進められ、現在では有効性と安全性に優れたいいくつかの製品が治療の場で用いられるようになっている。最近では、これらの徐放システムに加えて、さらに合理的な経口治療を可能にするため、放出開始時間を制御するシステムや消化管の特定部位に選択的に薬物を放出させるシステムのような、より、高度な放出制御技術に関する研究も精力的に行われている。

**【0008】**時間制御型放出システムは、いわゆるタイマー機能を持った放出システムであり、服用して一定時間経過した後、薬物の放出が開始されることを特徴とするものである。昨今、生体機能の時間変化や病態の日リズムに基づく時間的ファクターを考慮した薬物治療の重要性が認識される中で、これをハード的に実現させるシステムの開発に対する要望はますます高まっている。この時間制御型放出システムの技術開発における中心的課題は、いかにして薬物を放出しない時間（ラグタイム）を制御し、かつその後に目的とおりの薬物放出を実現できるかという点にある。

**【0009】**放出開始時間制御システムにおいて理想とする主薬放出パターンの特徴は、しばらく放出の起こらない時間帯（ラグタイム）が存在し、その後に所定の速度で放出が行われることにあるが、このシステムではラグタイムの長さとその後の放出速度が共に制御可能であることが重要である。このようなユニークな放出プロファイルは、従来の膜透過拡散型やマトリックス型放出制御技術のみでは実現できないため、さらに高度な制御技

術の組合せが試みられている。

**【0010】**

**【課題を解決するための手段】**ここに本発明者等は研究の結果、新規な型の外層高分子DDS構築法を発明した。

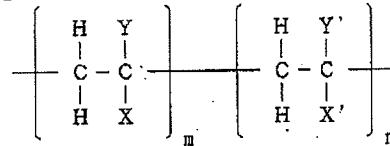
**【0011】**すなわち、本発明は、水溶性部位と疏水性部位とからなる共重合高分子を、薬物含有多重層固形製剤の外層として施し、プラズマ照射して遅延型速放多重層固形製剤を製造する方法に関する。本発明において

10 10は、以下、便宜上、二重固形製剤について説明する。本発明によれば、外層にプラズマ照射するため、薬物自体への照射プラズマの直接被爆が回避できる。

**【0012】**水溶性部位と疏水性部位とからなる共重合高分子とからなる共重合高分子は、下記の構造式で表わされる化合物である。

**【0013】**

**【化6】**



**【0014】**式中Xは-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-OCOCH<sub>3</sub>、又は

**【0015】**

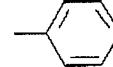
**【化7】**



**【0016】**を表わし、YはH又は-CH<sub>3</sub>を表し、X'は-COOOR又は

**【0017】**

**【化8】**



**【0018】**を表し、Y'はH又は-CH<sub>3</sub>を表し、またRは-CH<sub>3</sub>又は-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>を表す。

**【0019】**オイドラギット(Eudragit)は、

水溶性高分子部位と疏水性高分子部位からなる共重合高分子であるので本発明の目的にあった共重合高分子である。かつ、水溶性の発現の官能基はカルボン酸基(ポリメタクリル酸)であり、イオン解離が可能であるので、かなりの疏水性高分子部位が共重合高分子に含まれても、一定水準のアルカリ性溶液(pHを上げる)の中では、水溶性となることが出来る。

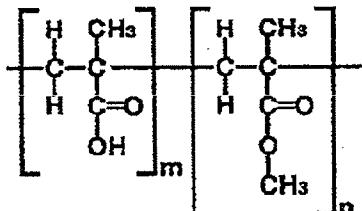
**【0020】**したがって、本発明においてオイドラギットとしては、腸溶性製剤のコーティング剤としての添加物を視野に入れて検討した。この場合、構成モノマーやその組成比に応じて、溶解し始めるpHや溶解速度が異

なるため種々の薬物放出特性を検討した。かかる見地より、本発明においては、オイドラギットL-100、オイドラギットL-100-55及びオイドラギットS-100（以下便宜上、単にL-100、L-100-55及びS-100と称す）を選出した。

【0021】上記のオイドラギットの構造式は次のとおりである。

[0022]

[化9]

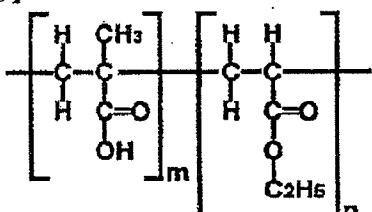


T

オイドラギット L=100 (m:n=4:6)

オイドラギット  $S = 100$  ( $m : n = 3 : 7$ )

【化10】



II

オイドラギット L=100-55 (m; n=4:6)

【0023】L-100やS-100はPMMA（ポリメタクリル酸）とPMMA（ポリメタクリル酸メチル）の共重合高分子である。これらの高分子はどちらも1,2-ジ置換のモノマーから生成するプラズマ分解型高分子に属する。したがって、本発明の目的のためには、溶出試験を行うpHの調節で遅延型速放固形製剤（時間制御型放出システム）となりうる。

【0024】一方、L-100-55は、その疏水性高分子部位が完全にプラズマ架橋型高分子〔疏水性部位は、1, 1-ジ置換のメタクリル酸系でなく、1-モノ置換のアクリル系（アクリル酸エチル）である〕の共重合高分子であるので、この部位での表面架橋反応によって表面薄膜が効率良く生成し、一定時間溶解性の低下が起こり、プラズマ照射条件の選択によって種々のラグタイムを持たすことができた。

【0025】オイドラギットは、医薬品添加物として現実に使われており、かつ、溶解性のpH依存性など各種の物理化学定数が既知であるために実験として用いたが、上述のように、本発明の目的のための水溶性外層高分子は、原理的には、一定時間溶解性を低下させればよいのであるから、水溶性高分子部位（例えば、毒性がな

いことが知られているポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニルなどの水溶性高分子など)と疏水性高分子部位を持つ共重合高分子で、その一方がプラズマ架橋性(薄膜生成能が大きい)であれば、合成高分子であろうと、天然性高分子であろうと、基本的には構造を問わない。そして、架橋反応性の程度と共に重合高分子を合成する時の両モノマーの比率(水溶性と疏水性)を変えることによって、合目的のラグタイムをもつ時間制御型放出システムの調整が可能である。かつ、プラズマ架橋反応性がより大きい高分子を選べば(膜生成能が大きければ)、プラズマ照射条件はより緩和な条件で済む。さらに、高分子のガラス転移点( $T_g$ )は高いほうがよい。なぜならば、プラズマ照射時に高分子が溶融、融解すると気泡発生によって細孔が生成してしまうので、薬物放出性が高まり、ラグタイムが発現しにくくなるからである。

【0026】薬物としては、テオフィリン、アセトアミノフェン、フルオロウラシル、アムホテリンB、メチルドパ、ニコチニン酸アミド又はセファレキシンが挙げられる。本発明においては、以下の記載では、代表的にテオフィリンを選出して説明することにする。

【0027】図面を概説すると次のとおりである。図1は、薬物含有二重固体製剤（錠剤）、いわゆる芯薬1に外層2を施した製剤Aの模型横断面図A及び製剤Aにプラズマ照射した場合の製剤の模型横断面図A'であって、照射の結果による多孔の外層3が表わされている。図2は、放出開始時間制御システムにおける薬剤放出パターンを模式的に示したグラフ図である。横軸は薬剤溶解時間であり、縦軸は薬剤の放出率（%）を示す。4はラグタイム、そして5は薬剤放出である。図3は、プラズマ照射時間による高分子直打製剤の重量損失変化を示すグラフ図である。図4は、外層にL-100を用いたアルゴンプラズマ照射テオフィリン含有二重製剤からの溶出結果を示すグラフ図である。すなわちpH 6.5の緩衝液中における、プラズマ照射した二重製剤からのテオフォリンの溶解性についてのプラズマ照射時間の効果を示すものである。図5は、L-100を外層に用いた薬物含有二重製剤の製剤表面の走査型電子顕微鏡（S E

M)による写真A及びBである。写真Aはランクの場合であり、写真Bは10分間アルゴンプラズマ照射した場合である。図6は、S-100を外層に用いた薬物含有二重製剤からの、pH7.0における薬物放出率(%)を示すグラフ図である。すなわち、pH7.0の緩衝液中における、プラズマ照射した二重製剤からのテオフォリンの溶解性についてのプラズマ照射時間の効果を示すものである。図7は、A、B及びCに分けて、それぞれにpH7.0、pH7.5及びpH8.0の溶液中での薬物放出性を示すグラフ図である。すなわち、プラズマ照射した二重製剤からのテオフォリンの溶解性についてのプラズマ照射時間の効果を示すものである。図8は、L-10  
50 0-55を外層に用いた薬物含有二重製剤からの薬物放

出特性を示すグラフ図である。すなわち、プラズマ照射した二重製剤からの、pH 6.5緩衝液中におけるテオフィリンの溶解性について、プラズマ照射時間の効果を示すものである。図9は、L-100-55を外層に用いた薬物含有二重製剤の製剤表面の走査型電子顕微鏡(SEM)写真A及びBである。写真Aはプランクの場合であり、写真Bは10分間アルゴンプラズマ照射した場合である。図10は、L-100-55を外層に用いた薬物含有二重製剤についてプラズマ照射エネルギーが10Wの場合の溶出試験結果(A)と、プラズマ照射エネルギーが30Wの場合の溶出試験の結果(B)とを示すグラフ図である。すなわち、プラズマ照射エネルギー10W(図A)及び30W(図B)の下におけるpH 6.5の緩衝液中のプラズマ照射された二重製剤からの薬剤の溶解性についてプラズマ時間の効果を示すものである。図11は、L-100-55を外層に用いた薬物含有二重製剤に、10分間アルゴンプラズマ照射〔エネルギー30W(A)と10W(B)〕した場合のSEM写真AとBである。図12は、プラズマ反応装置の概略図である。6はプラズマ反応(plasmolysis)用のアルゴン又は酸素の送付手段、7は反応装置、8は三脚、9は高周波電源発生装置(13.56MHz)、10は整合ネットワーク、11はトラップ、12は圧力計、そして13は吸引手段である。

#### 【0028】プラズマ照射による高分子の分解性と架橋性

プラズマ照射による高分子の分解性は、プラズマ反応装置および試料の形状等に依存することが知られている。また、薬物含有二重製剤からの薬物(テオフィリン)の放出速度は外層高分子の分解性と強く関連すると考えられることなどから、まずプラズマ照射法による、オイドラギット直打製剤のアルゴンプラズマおよび酸素プラズマ照射時の分解性について、オイドラギットの構成成分でもあるポリメタクリル酸(PMA)およびポリメタクリル酸メチル(PMMA)の高分子直打製剤の重量損失変化とともに検討した。

【0029】図3はプラズマ照射時間による高分子直打製剤の重量損失変化を示したものである。図3より明らかなように、いずれの試料もアルゴンプラズマ照射時と酸素プラズマ照射時を比較すると、酸素プラズマ照射の方が高い分解性を示していることがわかる。またプラズマ照射時間とともに重量は直線的に減少することから、プラズマ照射時間による高分子量の制御が可能であることが示唆された。さらにL-100-55は他の高分子と比較してきわめて低分解性であることもわかる。この違いは、L-100-55のみに含まれている、アクリル酸エチル(EA)の低分解性によるものであり、L-100-55が最も高度な架橋性を持つと考えられる。したがって、L-100-55を外層に用いた二重製剤からの薬物放出は、最も制御されることが期待され

る。またオイドラギットの構成成分でもあるPMMaはPMAに比べ重量損失が大きいため架橋性が小さいこともわかる。このことから、構成モノマーとしてMMAを多く持つ高分子(L-100)を外層に持つ製剤の方が、より薬物放出が制御されることが期待される。オイドラギットは或るpHを境に溶解するから本高分子を外層に持つ二重製剤は外層高分子が溶解するタイプのものであると言える。したがって外層高分子が溶解した後薬物を放出すると考えられることから、若干のラグタイムの後薬物を急速に放出する遅延型速放製剤となる。

#### 【0030】オイドラギットを外層とする二重製剤からの薬物放出

##### L-100を外層に持つ二重製剤について

オイドラギットはアルゴンプラズマ照射によって架橋性を持つと考えられることから、オイドラギットを外層に持つ二重製剤について溶出試験を行った。

【0031】図4は外層にL-100を用いたアルゴンプラズマ照射テオフィリン含有二重製剤からの溶出試験結果である。pH 6.5ではL-100は速やかに溶解するため、直ちに薬物が放出されるが、プラズマ照射後の二重製剤にはわずかながらラグタイムが現れ、プラズマ照射時間が5分間の二重製剤では、薬物放出が明らかに徐放化されていることが示された。この結果は、プラズマ照射により、製剤表面に一部架橋反応が進行し、L-100の溶解性が低下したためであろうと考えられる。しかしながら、照射時間が10分間のものは5分間のものと比べ薬物の溶出性がむしろ高まっている。これは重量の損失が示すように、長時間のプラズマ照射によりL-100の分解反応が可成り進行して外層が薄くなつたためである。

【0032】さらに、図5に示したL-100を外層に用いた二重製剤の製剤表面の走査型電子顕微鏡(SEM)による写真である。この観察結果から、プランク(A)に比べてプラズマ照射時間が10分間の二重製剤の表面(B)は明らかに粗くなっていることがわかる。L-100を外層に用いた二重製剤においてプラズマ照射時間が5分間のものより10分間の製剤の方が早く薬物を放出するのは、外層の厚さが薄くなったという理由に加え、このような表面粗化による表面積増加効果も加わったものと考えられる。

#### 【0033】S-100を外層に用いた二重製剤からの薬物放出制御について

次にL-100とはモノマーの組成比の異なるためS-100について同様に薬物放出特性について検討した。

【0034】図6はpH 7.0におけるS-100を外層に用いた薬物(テオフィリン)含有二重製剤からの薬物放出についての結果である。なお、S-100において先のL-100と異なり、pH 7.0にて溶出試験を行ったのは、pH 7.0以上においてのみ溶解するからである。しかしながら、S-100はL-100に比べてブ

ランクにおいても図6のように非常にゆるやかな薬物放出性を示している。また、アルゴンプラズマ照射製剤からの薬物放出も大きく制御されていることが示された。ここで、S-100はMMAの含有量が多いにもかかわらず、L-100と比較して長いラグタイムを持つのは、親水性のモノマーであるMAAの含有量が、S-100の方が少ないために高分子本来の溶解度が異なったためであると考えられる。このことは両者のランクの薬物放出特性の違いから容易に理解できる。

【0035】さらにオイドラギットの溶解性はpHに強く依存することから、プラズマ照射後もその特性が保持されていることを確認するため、他のpH溶液中において薬物放出特性について検討した。

【0036】図7のA、B、CはそれぞれpH7.0、pH7.5およびpH8.0の溶液中での薬物溶出性を示したものである。図7-Aは先に示した図6と同じものであるが、ランクと同様にプラズマ照射二重製剤からの薬物放出性もpHによって大きく変化していることがわかる。この結果から、プラズマ照射によってオイドラギットの特性が変わることなく、照射後もその特性は保持されていることがわかる。なお、高いpH溶液中では、数時間のラグタイムの後、薬物が急速に放出されるという、いわば遅延型速放製剤に変換されていることがわかる。

【0037】L-100-55を外層に用いたプラズマ照射薬物含有二重製剤からの薬物放出特性について L-100-55は、EAとMAAとの共重合体であることから、最も架橋性が強いと考えられる。このL-100-55を外層に用いた薬物含有二重製剤からの薬物放出特性についてL-100やS-100と同じプラズマ照射条件で検討した。

【0038】図8はその結果である。L-100-55は親水性モノマーであるMAAの含有量がL-100と同じであるにもかかわらず、アルゴンプラズマ照射時間が5分間までのものは長いラグタイムの後、急速に薬物を放出する遅延型速放製剤に変換されていることがわかる。この結果はL-100-55のみに含まれているEAによる強い架橋反応の進行により外層高分子の溶解速度が小さくなっていることを示唆している。しかしプラズマ照射時間が10分間の製剤は、はっきりとしたラグタイムを持たず、若干の薬物放出後、急速に薬物を放出していることがわかる。このような差異の要因を調べるために、製剤表面をSEM写真により観察した。

【0039】図9はその結果である。SEM観察の結果より10分間照射の製剤表面(B)は、ランク(A)と比較するとプラズマ照射エネルギーが高いために、溶融していたことがわかる。しかし長時間のプラズマ照射による分解反応の進行により多くの細孔が形成されていることがわかる。10分間照射のもののみがはっきりとしたラグタイムを持たず徐々に薬物を放出しているの

は、このような製剤表面の細孔形成が要因となっていると考えられる。

【0040】L-100-55の二重製剤においてプラズマ照射時間10分間の製剤のような熱効果による製剤表面の溶融を防ぐためプラズマ照射エネルギーを30Wおよび10Wまで落として溶出試験を行った。

【0041】図10はその結果である。プラズマ照射エネルギー50Wの製剤に比べ、30W(図10-B)で照射したときは、より長いラグタイムを持ち、その後、急速に薬物を放出する遅延型速放製剤になっていることがわかる。10W照射のプラズマ照射製剤(図10-A)においては、照射エネルギー30Wおよび50Wに比べ、ラグタイムが短くなっているものの、プラズマ照射後の薬物含有二重製剤は、やはり遅延型速放製剤に変換されていることが示された。さらに照射エネルギーが50Wで照射したときに比べ、照射エネルギー10Wではプラズマ照射後の製剤のラグタイムが多少短くなつたが、照射エネルギーが30Wの時は、プラズマ照射後のラグタイムがより長くなっていることも示された。このような結果から照射エネルギー30Wのものは、プラズマ照射後の製剤のラグタイムが、10Wおよび50Wと比較して最も長いことがわかる。

【0042】L-100-55の二重製剤についてプラズマ照射エネルギー50Wの二重製剤の表面と30W及び10Wの製剤表面をSEM観察により比較した結果を図11に示した。SEM観察の結果から図11-Aで示したように照射エネルギー30Wで10分間照射されたものでは、製剤表面が溶融し始めているものの50W照射のときと比較して、溶融が少ないことがわかる。この製剤表面は50Wの照射エネルギーで5分間プラズマ照射したものと似ていることから、50Wのときの5分間照射のように、明確なラグタイムを持ち、照射時間が長い分だけより強くプラズマ照射の影響が現れたと考えられる。さらに10Wで10分間照射された二重製剤(図11-B)では若干の溶融は認められるが、30Wおよび50Wで照射されたものと比べて、熱効果がかなり押さえられていることがわかる。また30Wや50Wに比較してラグタイムが短くなっているのは、照射エネルギーが小さいためプラズマ照射による効果が十分に現れなかつたためと考えられる。

【0043】上記オイドラギットのうちL-100-55が、プラズマ照射により最も低分解性であり、架橋し易いことが重量損失試験より明らかになった。

【0044】また、薬物放出試験の結果から、オイドラギットを外層に用いた二重製剤からの薬物(テオフィリン)放出はプラズマ照射によりL-100は短時間のラグタイムを持ち、ランクと比較して明らかに徐放化された。これは外層高分子の架橋反応の進行による親水性制御の影響が大きいためと考えられるが、プラズマ照射時間が長過ぎると外層高分子の分解反応の進行による外

層厚の減少および表面粗化による表面積の増加によって、薬物放出が速くなることが示された。

【0045】また、S-100においてL-100と同様に明らかな徐放化がみられた。この両者はいずれもM AAとMMAの共重合体であるが、S-100に比べてL-100は親水性モノマーであるM AAの含有量が多いことから、より親水性であるため、S-100を外層に用いた二重製剤の方がL-100を外層に用いたものに比べ長いラグタイムをもつと考えられる。さらに薬物放出速度やラグタイムがpHによって変わることから、プラズマ照射後も外層高分子のバルク特性が保持されていることが示された。またpHが上がるにつれてラグタイムの後、薬物を急激に放出する遅延型速放製剤に変換された。

【0046】L-100-55は長時間のラグタイムを持ち、その後、急速に薬物を放出する遅延型速放製剤となることが示された。また、種々の照射エネルギーのうち30Wで照射した時が薬物の放出制御において最も長いラグタイムをも示した。これは照射エネルギー10Wに比べプラズマ照射エネルギーが高いのでより効果的であったことと、照射エネルギー50Wほど強い分解性を示さなかったという点において照射エネルギー30Wが薬物放出制御において最も効果的であったと考えられる。

【0047】以上のように、オイドラギットは、新しいタイプの高分子外層として本DDS構築により適用可能であることが明らかとなった。このような知見より、照射条件及び高分子共重合体組成を適切に選択することにより、合目的の薬物放出制御型プラズマ照射二重製剤の製造・設計に寄与できる。

【0048】さらに、時間薬物治療の概念が今後ますます医療現場に浸透していくことが予想される中で、本発明のような遅延型速放製剤のようにタイマー機能を有する製剤に対する期待は益々高まり、今後経口DDSの研究のなかでもより重要な位置を占めてくると思われる。

#### 【0049】

【実施例】本発明を実施するに当り、試料及び材料並びに装置及び操作法を示す。

#### 【0050】試料及び材料

オイドラギット：市販品を200メッシュ篩下して五酸化リン存在下6時間以上真空乾燥した試料を使用した。

【0051】高分子直打製剤：200メッシュ篩下した高分子粉末100mgを5分間減圧の後、減圧しながら200kg/cm<sup>2</sup>の打錠圧にて30秒間打錠し、錠剤（直径13mm）とした。

【0052】テオフィリン含有二重製剤：芯物質としてテオフィリン50mgを5分間減圧の後、減圧しながら40kg/cm<sup>2</sup>の打錠圧にて10秒間圧縮打錠し、テオフィリン錠剤（直径10mm）とした。次に外層高分子として種々のオイドラギットを用いて、5分間減圧の

後、減圧しながら打錠圧200kg/cm<sup>2</sup>の打錠圧にて30秒間打錠し、テオフィリン含有二重錠剤（直径13mm）を得た。

#### 【0053】装置および操作方法

プラズマ反応装置：図12には、使用したプラズマ反応装置の概略を示した。高分子直打製剤及び二重製剤へのプラズマ照射に当たって、その両方面への均一なプラズマ照射を達成するために、試料製剤をコイル中央のガラス製三脚上に設置し、所定の条件下、13.56MHzの高周波電源装置を用いた誘導結合方式によりプラズマを照射した。プラズマ発生用気体の流量および圧力はフローメーターおよび排気速度の調節により制御した。

【0054】プラズマ照射による高分子分解速度の測定法：高分子直打製剤に、所定の条件下プラズマ照射し、上皿天秤を用いて製剤の重量損失を測定した。

【0055】溶出試験：プラズマ照射したテオフィリン含有二重製剤からのテオフィリンの溶出試験は、日本薬局方13局記載の回転バスケット法により評価した。テオフィリン溶出量は、所定時間に試験器から溶出液を1mLとりだし、水で10mLに希釈し紫外吸光度法により270nmにおいて定量した。

【0056】製剤表面のSEM写真による観察：SEMは、JEOLJSMT-330Aを用い、以下の条件で製剤表面を観察した。

加速電圧 10kV；倍率 ×500または×750。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】薬物含有二重製剤に外層が施されたものについて、プラズマ照射前後の模型横断面図A及びA'を示す。

【図2】遅延型速放製剤の薬剤放出開始時間制御システムにおける薬剤放出パターンを模式的に示したグラフ図である。

【図3】プラズマ照射時間による高分子直打製剤の重量損失変化を示すグラフ図である。

【図4】外層にL-100を用いたテオフィリン含有二重製剤にアルゴンプラズマ照射した場合のテオフォリン溶出結果を示すグラフ図である。

【図5】外層にL-100を用いた二重製剤についてアルゴンプラズマ照射前後の製剤表面の走査型電子顕微鏡(SEM)写真A及びBである。

【図6】外層にS-100を用いた薬剤含有二重製剤について、pH7.0における薬物放出率(%)を示すグラフ図である。

【図7】プラズマ照射した二重製剤について、pH7.0、pH7.5及びpH8.0の溶液中での薬物放出性を示すグラフ図A、B及びCである。

【図8】外層にL-100-55を用いた二重製剤についてプラズマ照射した場合のpH6.5緩衝液中における薬物の放出特性を示すグラフ図である。

【図9】外層にL-100-55を用いた二重製剤につ

いてアルゴンプラズマ照射前後の製剤表面の走査型電子顕微鏡写真A及びBである。

【図10】外層にL-100-55を用いた二重製剤についてプラズマ照射が10Wと30Wの場合におけるpH 6.5の溶液中の薬剤の溶出性A及びBを示すグラフ図である。

【図11】外層にL-100-55を用いた二重製剤について、アルゴンプラズマ照射が30Wと10Wとの場合における製剤表面の走査型電子顕微鏡写真AとBとである。

\*10

\*【図12】プラズマ反応装置の概略図である。

- |               |                   |
|---------------|-------------------|
| 1 : 芯薬        | 2 : 外層            |
| 3 : 多孔外層      | 4 : ラグタイム         |
| 5 : 薬剤放出      | 6 : アルゴン又は酸素の送付手段 |
| 7 : 反応装置      | 8 : 三脚            |
| 9 : 高周波電源発生装置 | 10 : 整合ネットワーク     |
| 11 : トラップ     | 12 : 圧力計          |
| 13 : 吸引手段     |                   |

【図1】

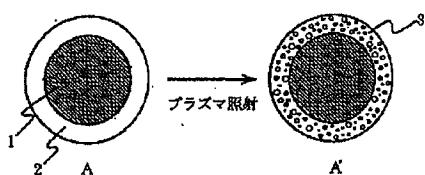


Fig. 1

【図2】

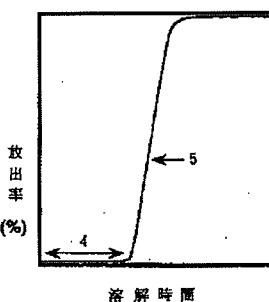


Fig. 2

【図3】

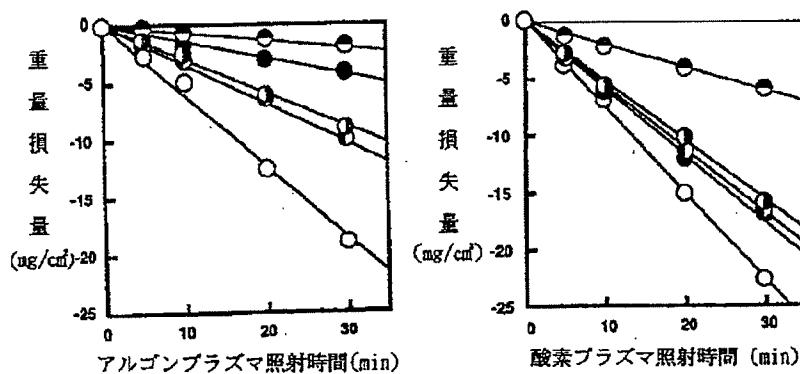


Fig.3 プラズマ条件: 50W, 0.5Torr, Ar又はO<sub>2</sub> 50ml/min.  
 ○, PMMA; ●, PMAA; ▨, L-100; ◉, S-100;  
 ◑, L-100-55.

【図4】

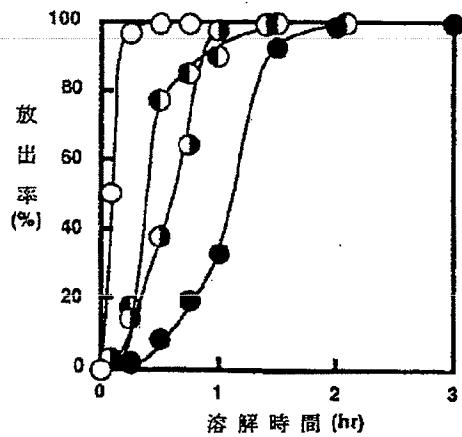


Fig.4 プラズマ条件 : 50W, 0.5Torr, Ar 50ml/min.  
外層: オイドラギットL-100 (100mg)  
○, ブランク; ●, 3min; ●, 5min; ●, 10min.

【図6】

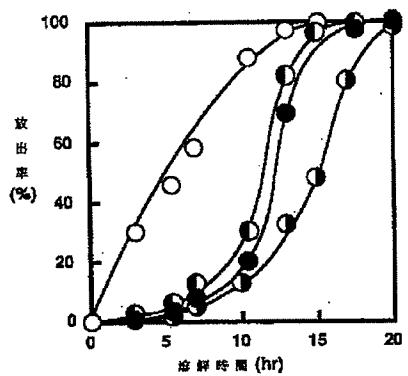


Fig.6 プラズマ条件 : 50W, 0.5Torr, Ar 50ml/min.  
外層: オイドラギットS-100 (100mg)  
○, ブランク; ●, 3min; ●, 5min; ●, 10min.

【図12】

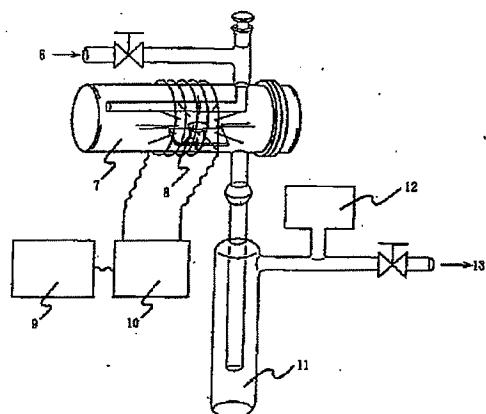
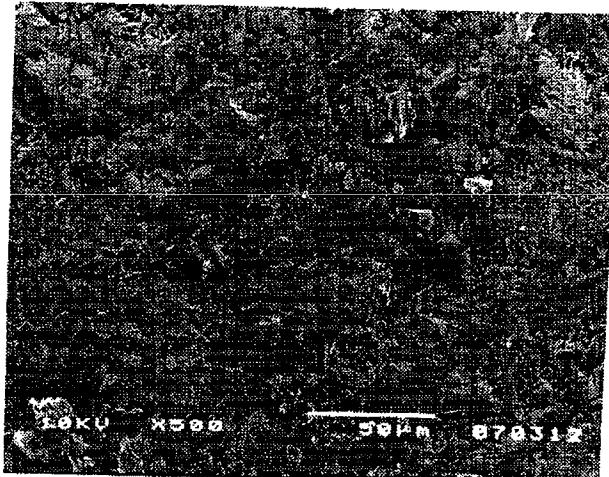


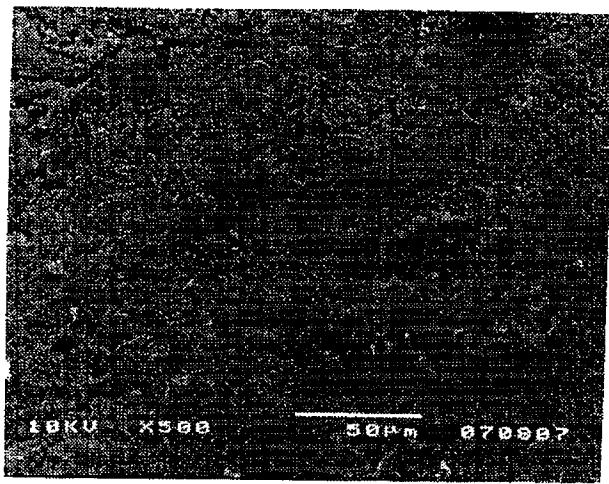
Fig.12

【図5】

## 図面代用写真



( A )



( B )

【図7】

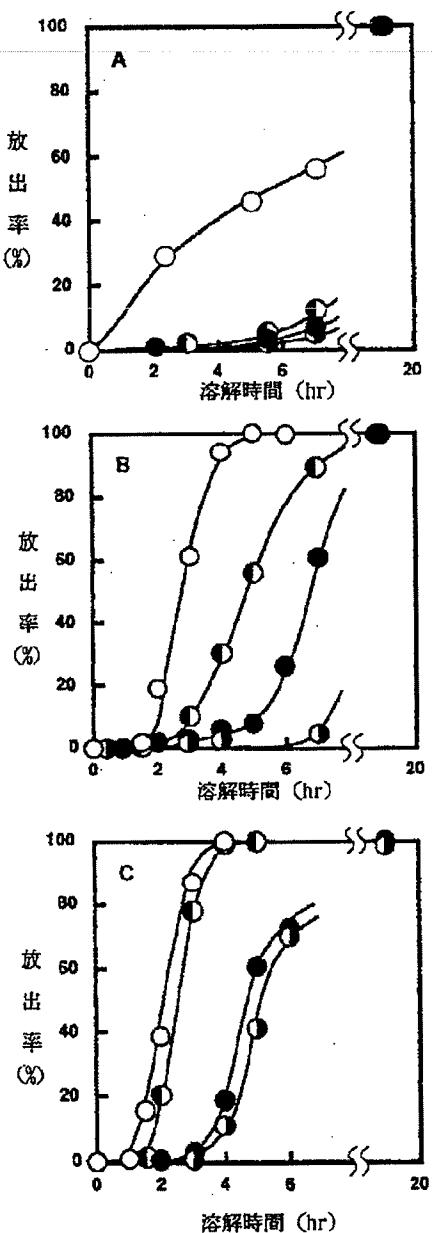


Fig.7 プラズマ条件 : 50W, 0.5Torr, Ar 50ml/min.  
外層: オイドラギット S-100 (100mg)  
A: pH 7.0, B: pH 7.5, C: pH 8.0.  
○, ブランク; ●, 3min; ▲, 5min; ■, 10min

【図8】

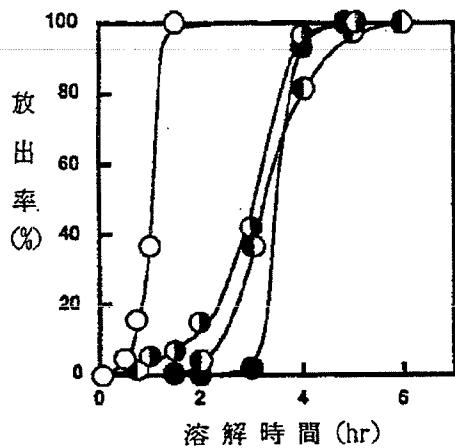


Fig.8 プラズマ条件 : 50W, 0.5Torr, Ar 50ml/min.  
外層: オイドラギット L-100-55(100mg)  
○, ブランク; ◑, 3min; ●, 5min; ○, 10min

【図10】

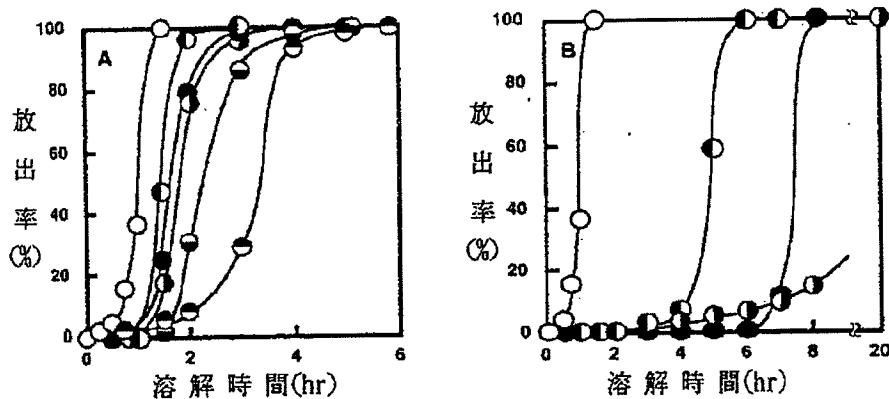
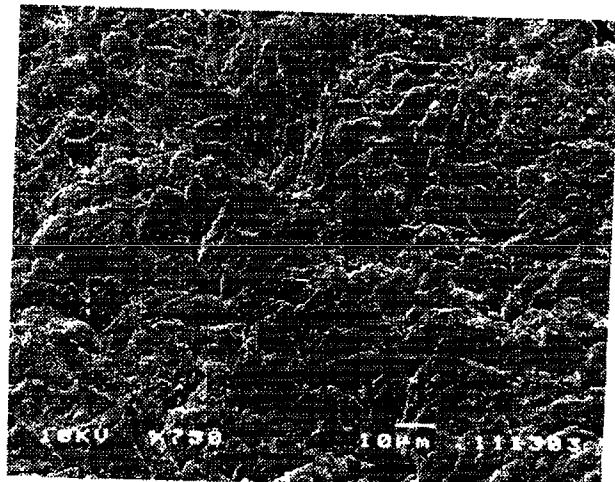


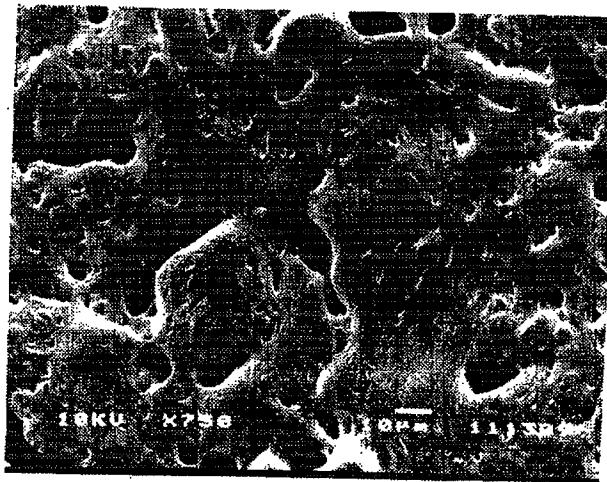
Fig.10 プラズマ条件 : 0.5Torr, Ar 50ml/min.  
外層: オイドラギット L-100-55(100mg)  
○, ブランク; ◑, 3min; ●, 5min; ○, 10min  
●, 15min; ◑, 20min.

【図9】

## 図面代用写真



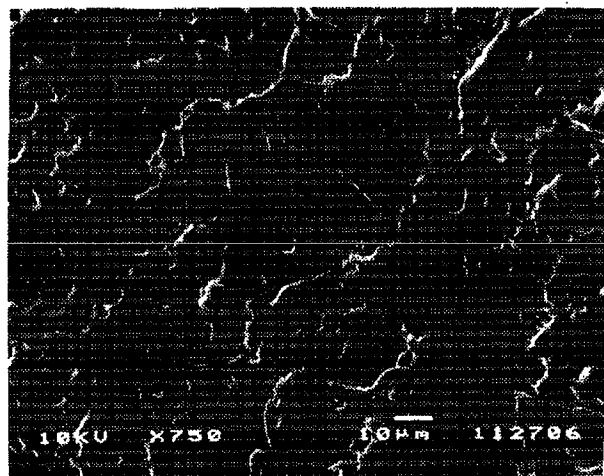
(A)



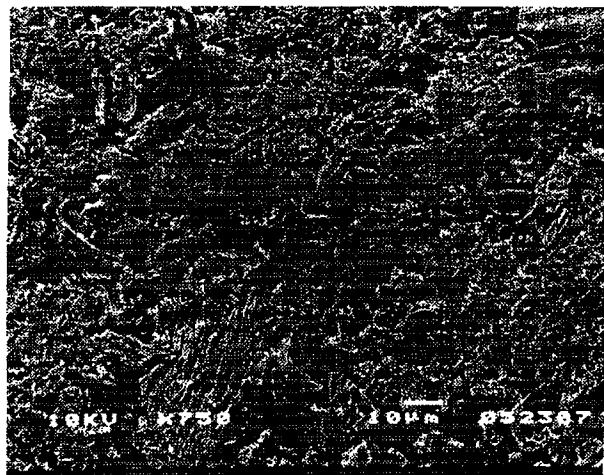
(B)

【図11】

## 図面代用写真



(A)



(B)

## 【手続補正書】

【提出日】平成11年7月8日(1999.7.8)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

## 【補正内容】

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 水溶性部位と疎水性部位とから成る共重合高分子が、薬物含有固形製剤の外層として施され、プラズマ照射されていることを特徴とする遅延型速放二重固形製剤。

【請求項2】 水溶性部位と疎水性部位とから成る共重合高分子が、下記の構造式で表わされる化合物である請求項1記載の遅延型速放二重固形製剤。

【化1】 式中Xは $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-OCOCH_3$ 、又は

【化2】 を表わし、YはH 又は  $-CH_3$  を表し、  
 X'は  $-COOR$  又は

【化3】 を表し、Y'はH 又は  $-CH_3$  を表し、またRは  $-CH_3$  又は  $-C_2H_5$  を表す。

【請求項3】 水溶性部位と疎水性部位とから成る共重合高分子が、下記の構造式で表わされる化合物A、化合物B又は化合物Cである請求項1記載の遅延型速放二重固形製剤。

【化4】 化合物A ( $m : n = 4 : 6$ )

化合物B ( $m : n = 3 : 7$ )

【化5】 化合物C ( $m : n = 4 : 6$ )

【請求項4】 プラズマ照射がアルゴンプラズマ照射又は酸素プラズマ照射である請求項1記載の遅延型速放二重固形製剤。

【請求項5】 薬物がテオフィリン、アセトアミノフェン、フルオロウラシル、アムホテリンB、メチルドバ、ニコチン酸アミド又はセファレキシンである請求項1記載の遅延型速放二重固形製剤。

【請求項6】 水溶性部位と疎水性部位とから成る共重合高分子を、薬物含有固形製剤の外層として施し、これをプラズマ照射することより成る遅延型速放二重固形製剤の製法。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

## 【補正内容】

## 【0002】

【從来の技術】近年、低圧気体の放電を利用する低温プラズマ技術は、各種の機能性新素材創製や固体表面加工(プラズマ表面処理)のための革新的な方法として素材産業、加工産業、エレクトロニクス産業などの多くの分野で広く用いられるようになった。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0003】その中で、プラズマ重合、高分子の表面処理、アブレーション技術など、弱いプラズマを用いる、いわば化学よりのプラズマプロセッシングを利用した薬学分野への応用としては、医薬品添加物の加工、改質、新機能付与などを指向した医薬品工学への応用が考えられる。事実、プラズマ重合膜のユニークな特性に着目し、プラズマ重合膜を薬物にコーティングする薬物溶出制御・徐放化への応用はプラズマ化学の研究初期から種々試みられており、有効な薬物放出制御は達成されている。しかしながら、そこでは薬物が直接照射プラズマに曝されることによる分解損傷の問題がある。したがって、より現実的な応用のためには、薬物に対する照射プラズマの直接被爆を回避して目的を達成する工夫が必要であり、それは同時に実用性を帯びた応用につながる。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0011】すなわち、本発明は、水溶性部位と疎水性部位とから成る共重合高分子を、薬物含有多重層固形製剤の外層として施し、プラズマ照射して遅延型速放多重層固形製剤を製造する方法に関する。本発明においては、以下、便宜上、二重固形製剤について説明する。本発明によれば、外層にプラズマ照射するため、薬物自体への照射プラズマの直接被爆が回避できる。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0012】水溶性部位と疎水性部位とから成る共重合高分子とから成る共重合高分子は、下記の構造式で表わされる化合物である。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0019】オイドラギット(Eudragit)は、水溶性高分子部位と疎水性高分子部位から成る共重合高分子であるので本発明の目的にあった共重合高分子である。かつ、水溶性の発現の官能基はカルボン酸基(ポリ

メタクリル酸)であり、イオン解離が可能であるので、かなりの疎水性高分子部位が共重合高分子に含まれている、一定水準のアルカリ性溶液(pHを上げる)の中では、水溶性となることが出来る。

#### 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正内容】

【0024】一方、L-100-55は、その疎水性高分子部位が完全にプラズマ架橋型高分子〔疎水性部位は、1,1-ジ置換のメタクリル酸系でなく、1-モノ置換のアクリル系(アクリル酸エチル)である〕の共重合高分子であるので、この部位での表面架橋反応によって表面薄膜が効率良く生成し、一定時間溶解性の低下が起こり、プラズマ照射条件の選択によって種々のラグタイムを持たすことができた。

#### 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正内容】

【0025】オイドラギットは、医薬品添加物として現実に使われており、かつ、溶解性のpH依存性など各種の物理化学定数が既知であるために実験として用いたが、上述のように、本発明の目的のための水溶性外層高分子は、原理的には、一定時間溶解性を低下させればよいのであるから、水溶性高分子部位(例えば、毒性がないことが知られているポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニルなどの水溶性高分子など)と疎水性高分子部位を持つ共重合高分子で、その一方がプラズマ架橋性(薄膜生成能が大きい)であれば、合成高分子であろうと、天然性高分子であろうと、基本的には構造を問わない。そして、架橋反応性の程度と共重合高分子を合成する時の両モノマーの比率(水溶性と疎水性)を変えることによって、合目的のラグタイムをもつ時間制御型放出システムの調整が可能である。かつ、プラズマ架橋反応性がより大きい高分子を選べば(膜生成能が大きければ)、プラズマ照射条件はより緩和な条件で済む。さらに、高分子のガラス転移点( $T_g$ )は高いほうがよい。なぜならば、プラズマ照射時に高分子が溶融、融解すると気泡発生によって細孔が生成してしまうので、薬物放出性が高まり、ラグタイムが発現しにくくなるからである。

#### 【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正内容】

【0027】図面を概説すると次のとおりである。図1は、薬物含有二重固形製剤(錠剤)、いわゆる芯薬1に

外層2を施した製剤Aの模型横断面図A及び製剤Aにプラズマ照射した場合の製剤の模型横断面図A'であって、照射の結果による多孔の外層3が表わされている。図2は、放出開始時間制御システムにおける薬剤放出パターンを模式的に示したグラフ図である。横軸は薬剤溶解時間であり、縦軸は薬剤の放出率(%)を示す。4はラグタイム、そして5は薬剤放出である。図3は、プラズマ照射時間による高分子直打製剤の重量損失変化を示すグラフ図である。図4は、外層にL-100を用いたアルゴンプラズマ照射テオフィリン含有二重製剤からの溶出結果を示すグラフ図である。すなわちpH6.5の緩衝液中における、プラズマ照射した二重製剤からのテオフィリンの溶解性についてのプラズマ照射時間の効果を示すものである。図5は、L-100を外層に用いた薬物含有二重製剤の製剤表面の走査型電子顕微鏡(SEM)による写真A及びBである。写真Aはブランクの場合であり、写真Bは10分間アルゴンプラズマ照射した場合である。図6は、S-100を外層に用いた薬物含有二重製剤からの、pH7.0における薬物放出率(%)を示すグラフ図である。すなわち、pH7.0の緩衝液中における、プラズマ照射した二重製剤からのテオフィリンの溶解性についてのプラズマ照射時間の効果を示すものである。図7は、A、B及びCに分けて、それぞれにpH7.0、pH7.5及びpH8.0の溶液中での薬物放出性を示すグラフ図である。すなわち、プラズマ照射した二重製剤からのテオフィリンの溶解性についてのプラズマ照射時間の効果を示すものである。図8は、L-100-55を外層に用いた薬物含有二重製剤からの薬物放出特性を示すグラフ図である。すなわち、プラズマ照射した二重製剤からの、pH6.5緩衝液中におけるテオフィリンの溶解性について、プラズマ照射時間の効果を示すものである。図9は、L-100-55を外層に用いた薬物含有二重製剤の製剤表面の走査型電子顕微鏡(SEM)写真A及びBである。写真Aはブランクの場合であり、写真Bは10分間アルゴンプラズマ照射した場合である。図10は、L-100-55を外層に用いた薬物含有二重製剤についてプラズマ照射エネルギーが10Wの場合の溶出試験結果(A)と、プラズマ照射エネルギーが30Wの場合の溶出試験の結果(B)とを示すグラフ図である。すなわち、プラズマ照射エネルギー10W(図A)及び30W(図B)の下におけるpH6.5の緩衝液中のプラズマ照射された二重製剤からの薬剤の溶解性についてプラズマ照射時間の効果を示すものである。図11は、L-100-55を外層に用いた薬物含有二重製剤に、10分間アルゴンプラズマ照射[エネルギー30W(A)と10W(B)]した場合のSEM写真AとBである。図12は、プラズマ反応装置の概略図である。6はプラズマ反応(plasmosysis)用のアルゴン又は酸素の送付手段、7は反応装置、8は三脚、9は高周波電源発生装置

(13. 56MHz)、10は整合ネットワーク、11 \*る。  
はトラップ、12は圧力計、そして13は吸引手段である\*

---

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA37 AA95 BB01 CC01 CC11  
CC15 CC24 CC27 CC32 EE03H  
EE07H EE12H EE13H EE16H  
EE46H FF06 FF27 FF31  
GG50